

学校编码: 10384

分类号\_\_\_\_\_密级\_\_\_\_\_

学号: 24520081153423

UDC \_\_\_\_\_

廈門大學

碩 士 學 位 論 文

肺癌组织中人乳头瘤病毒（HPV）相关蛋白 E6  
和 E7 与 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞相关性研究

The relationship between Human papillomavirus (HPV)  
associated protein E6 、E7and CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T lymphocytes in  
Lung cancer

成 潇

指导教师姓名: 江兴堂 教授

专 业 名 称: 内科学（呼吸病学）

论文提交日期: 2011 年 5 月

论文答辩时间: 2011 年 5 月

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2011 年 5 月

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为( )课题(组)的研究成果,获得( )课题(组)经费或实验室的资助,在( )实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（        ） 1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于  
年    月    日解密，解密后适用上述授权。

（        ） 2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年    月    日

目 录

中 文 目 录	I
英 文 目 录	III
中 文 摘 要	IV
英 文 摘 要	VI
主要缩略语	IX
第一章 前 言	1
第二章 研究对象与实验方法	5
2.1 研究对象	5
2.1.1 研究对象的一般资料	5
2.1.2 肺癌组和对照组的纳入标准	5
2.2 实验方法	6
2.2.1 主要实验试剂与仪器设备	6
2.2.2 实验方法	7
2.2.3 病例随访	10
2.2.4 统计学处理	11
第三章 实验结果	12
3.1 HPV 相关蛋白 E6 和 E7 在肺癌组和肺部良性病变组中的表达	12
3.2 肺癌组织中 HPV 的表达与临床病理特征的关系	15
3.3 肺癌组织中 HPV 阳性表达组和阴性表达组间 CD4+和 CD8+T 淋巴细胞的表达	

.....	17
3.4 HPV 阳性肺癌患者和 HPV 阴性肺癌患者的生存率及生存曲线比较.....	21
第四章 讨 论.....	22
4.1 HPV 的检测方法 .....	22
4.2 HPV 感染与肺癌的关系 .....	23
4.3 HPV 感染与临床病理特征的关系 .....	24
4.4 HPV 感染可引起肺癌患者机体特异性炎症反应 .....	25
4.5 HPV 感染引起特异性炎症反应对患者有保护作用 .....	25
第五章 结 论.....	27
参 考 文 献.....	28
综 述 .....	33
致 谢 .....	42

## Table of Contents

<b>Abstract in Chinese</b>	<b>IV</b>
<b>Abstract in English</b>	<b>VI</b>
<b>Abbreviations</b>	<b>IX</b>
<b>Chapter 1 Introduction</b>	<b>1</b>
<b>Chapter 2 Materials and Methods</b>	<b>5</b>
<b>Chapter 3 Results</b>	<b>12</b>
<b>Chapter 4 Discussion</b>	<b>22</b>
<b>Chapter 5 Conclusion</b>	<b>27</b>
<b>References</b>	<b>28</b>
<b>Appendix</b>	<b>33</b>
<b>Acknowledgement</b>	<b>42</b>

## 中文摘要

### 【目的】

1. 探讨 HPV 感染与肺癌的相关性;
2. 分析 HPV 感染与临床病理特征的关系;
3. 了解肺癌组织中 HPV 相关蛋白 E6 和 E7 表达与 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞之间的关系, 初步探讨 HPV 感染与炎症反应的相关性;
4. 分析 HPV 感染对肺癌患者的生存率是否有影响, 探讨 HPV 感染所致炎症反应的临床意义。

### 【方法】

采用免疫组化 SP 法检测 2007 年-2010 年厦门大学附属中山医院纳入标准的 107 例肺癌患者及 30 例肺良性病变患者组织中 HPV 相关蛋白 E6 和 E7 的表达水平, 免疫组化 SP 法检测 107 例肺癌组织中 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞的表达水平, 并对 107 例肺癌患者于 2011 年上半年进行随访 (1~4 年), 建立肺癌患者生存资料记录表。

### 【结果】

1. HPV 相关蛋白 E6 和 E7 在肺癌组和肺部良性病变组中的表达

肺癌组织中 HPV 相关蛋白 E6 表达阳性为 56 例, HPV 相关蛋白 E7 阳性表达为 29 例, HPV 相关蛋白 E6 和 E7 均表达阳性为 23 例, 肺部良性病变组织中 HPV 相关蛋白 E6 表达阳性为 5 例, HPV 相关蛋白 E7 阳性表达为 4 例, HPV 相关蛋白 E6 和 E7 均表达阳性为 2 例, 因此 HPV 阳性表达率肺癌组为 57.94% (62/107), 肺部良性病变组为 23.33% (7/30), 两组间有显著性差异 ( $\chi^2=11.228$ ,  $P<0.05$ )

2. 肺癌组织中 HPV 的表达与临床病理特征的关系

肺癌中 HPV 阳性表达率在高、中、低及未分化程度中分别为 71.43% (10/14)、62.67% (47/75)、28.57% (4/14) 及 20% (1/5), 高、中分化肺癌 HPV 阳性表达率明显高于低分化肺癌和未分化肺癌 ( $\chi^2=9.897$ ,  $P<0.05$ ), 吸烟患者 HPV 感染率 68.25% (43/63) 明显高于不吸烟患者 43.18% (19/44) ( $\chi^2=6.683$ ,  $P<0.05$ )。肺癌组

中 HPV 感染与肺癌分化程度和吸烟相关，而与患者性别、年龄、病理组织学类型、临床分期、淋巴结转移和肿瘤大小无关( $P>0.05$ )。

3. 肺癌组织中 HPV 阳性表达组与阴性表达组间 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞的表达

根据免疫组化评分标准将 HPV 阳性表达组及 HPV 阴性表达组分别分为 4 组，不同组的 HPV 阳性表达组与阴性表达组的 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞的表达均存在显著性差异 ( $\chi^2=26.533$ ,  $P<0.05$ ;  $\chi^2=21.266$ ,  $P<0.05$ )。

4. HPV 阳性肺癌患者和 HPV 阴性肺癌患者的生存率及生存曲线比较

根据 107 例肺癌患者生存资料记录表，采用 Kaplan-Meier 法估计生存率，HPV 阳性肺癌患者 1 年生存率为 83.04%，2 年生存率为 82.81%，3 年生存率为 78.67%，HPV 阴性肺癌患者 1 年生存率为 73.46%，2 年生存率为 69.2%，3 年生存率为 49.72%，Log Rank 检验， $\chi^2=4.275$ ,  $P<0.05$  两组生存曲线差别有统计学意义，HPV 表达阳性的肺癌患者生存率高于 HPV 表达阴性的肺癌患者，Breslow 检验， $\chi^2=4.901$ ,  $P<0.05$ ，两组生存曲线差别有统计学意义，HPV 表达阳性的肺癌患者生存率高于 HPV 表达阴性的肺癌患者。

【结论】

1. HPV 感染与肺癌密切相关，与肺癌的分化程度和吸烟有关。
2. 肺癌患者中 HPV 阳性表达组患者与阴性表达组患者炎症反应有显著性差异，HPV 感染可能引起机体特异性炎症反应。
3. HPV 阳性表达组肺癌患者和阴性表达组肺癌患者的生存曲线差别有统计学意义，可能 HPV 感染引起的机体炎症反应对患者有保护作用。

关键词：肺癌；人乳头瘤病毒；CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞；CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞；免疫组织化学



## Abstract

### 【Objection】

1. To investigate the relationship between the HPV infection and lung cancer;
2. To analyze the relationship between the HPV infection and clinical pathological characteristics;
3. To learn the relationship between the expression levels of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T lymphocytes and the protein expression levels of HPV E6 、 E7 in lung cancer, and to elucidate the correlation of HPV infection and inflammation;
4. To analyze whether the HPV infection would affect the survival rate of patients with lung cancer, and to elucidate the clinical significance that the inflammation caused by HPV infection in lung cancer.

### 【Methods】

The protein expression levels of HPV E6 and HPV E7 in 107 case of lung cancer and 30 case of lung benign diseases tissues were detected by SP immunohistochemistry. The expression levels of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T lymphocytes in lung cancer patients were detected by SP immunohistochemistry. And follow-up 107 cases lung cancer patients for 1~4 year at the first half year of 2011.

### 【Results】

1. The protein expression levels of HPV E6 and HPV E7 in lung cancer and lung benign diseases.

The positive cases of HPV E6 in lung cancer group was 56, the positive cases of HPV E7 in lung cancer group was 29, and both of them was 23. The positive cases of HPV E6 in benign diseases group was 5, the positive cases of HPV E7 in benign diseases group was 4, and both of them was 2. Detection positive rate of HPV in lung cancer group was 57.94% (62/107) and that in benign diseases group was 23.33% (7/30). There was a significant difference

between the two groups ( $P < 0.05$ ).

2. The relationship between the protein expression of HPV and clinical pathological characteristics

No correlation was found between the positive rate of HPV and gender、age、size、lymph node metastasis、histological type and clinical stage of patient. But there was a significant correlation between the positive rate of HPV and degree of differentiation、history of smoking ( $\chi^2=9.897$ ,  $P < 0.05$ ;  $\chi^2=6.683$ ,  $P < 0.05$ ). The positive rate of HPV in highly differentiated was 71.43% (10/14)、in moderately differentiated was 62.67% (47/75)、in poorly differentiated was 28.57% (4/14) and in undifferentiated was 20% (1/5). The positive rate of HPV in smoking lung cancer patients 68.25% (43/63) was significantly higher than that in non-smokers 43.18% (19/44).

3. The expression levels of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T lymphocytes between the positive group and the negative group of HPV in lung cancer patients

The expression levels of CD4<sup>+</sup> T lymphocytes was significant difference between the positive group and the negative group of HPV in lung cancer patients. ( $\chi^2=26.533$ ,  $P < 0.05$ ). The expression levels of CD8<sup>+</sup> T lymphocytes was significant difference between the positive group and the negative group of HPV in lung cancer patients. ( $\chi^2=21.266$ ,  $P < 0.05$ ).

4. The survival rate and the survival curves of lung cancer patients with HPV infection.

The Kaplan-Meier estimates for group with HPV of the positive and the negative showed that the survival rates of the positive was 83.04% for 1 year, 82.81% for 2 years, and 78.67% for 3 years, and the survival rates of the negative was 73.46% for 1 year, 69.2% for 2 years, and 49.72% for 3 years. The log-rank test revealed that there was significant difference between the two survival curves, and the survival rate of the positive of HPV was higher than that of the negative of HPV ( $\chi^2=4.275$ ,  $P < 0.05$ ). The Breslow test revealed that there was

significant difference between the two survival curves, and the survival rate of the positive of HPV was higher than that of the positive of HPV ( $\chi^2=4.901$ ,  $P<0.05$ ).

**【Conclusions】**

1. There was relationship between HPV infection and lung cancer, and HPV infection was related to degree of carcinoma differentiation and smoking.
2. The inflammation was significant difference between the positive group and the negative group of HPV in lung cancer patients. HPV infection may cause the specific inflammatory response.
3. There was significant difference between the positive group and the negative group of HPV in lung cancer patients. The inflammatory response caused by HPV infection may have a protective effect on patients.

**Keywords:** Lung cancer; Human papillomavirus; CD4<sup>+</sup>T lymphocytes; CD8<sup>+</sup>T lymphocytes; Immunohistochemistry

## 主要缩略语

### (Abbreviations)

<b>HPV</b>	Human papillomavirus	人乳头瘤病毒
<b>ICH</b>	Immunohistochemistry	免疫组织化学
<b>SP</b>	Streptavidin-peroxidase	链霉卵蛋白-过氧化物酶
<b>PBS</b>	Phosphate Buffer saline	磷酸盐缓冲液
<b>DAB</b>	Diaminobenzidine	二氨基联苯胺
<b>PCR</b>	Polymerase chain reaction	聚合酶链反应
<b>HE</b>	Hematoxylin-eosin	苏木精-伊红
<b>SI</b>	Staining intensity	染色强度
<b>PP</b>	Percentage of positive cells	阳性细胞百分率
<b>IRS</b>	Immunoreactive score	免疫反应评分

## 第一章 前言

肺癌是目前全世界最常见对人类健康和生命危害最严重的恶性肿瘤之一，据世界卫生组织统计，其发病率和死亡率均居全球癌症首位，且呈逐年上升趋势，每年全世界死于肺癌的人数逾百万<sup>[1]</sup>，我国肺癌现状更为严峻，如果我国吸烟人群和空气污染不及时控制，到2025年，我国每年肺癌发病人数将超过100万，成为世界第一肺癌大国。肺癌给患者的生活质量和家庭的经济带来巨大的影响，越来越引起研究者的关注。

目前，肺癌的综合治疗包括手术、化疗、放疗、免疫治疗、分子靶向治疗、中医中药治疗等。随着医学的发展，综合治疗备受关注。手术治疗对早期非小细胞肺癌患者手术切除是首选治疗方法<sup>[2]</sup>，I、II期NSCLC患者外科手术治疗后，5年生存率达50%以上，有可采取手术治疗的IIIA期患者5年生存率仅为10%~30%，而且复发的可能性较大。化疗放疗和最佳支持治疗为主的综合治疗对晚期非小细胞肺癌患者是延长生存期、改善症状和提高生活质量的主要治疗方法，靶向治疗是目前肺癌多学科治疗中新的研究和应用亮点，有望带来新的突破。虽然近年来肺癌临床治疗方面有较大进展，但肺癌的5年生存率仍较低，一般低于15%<sup>[3]</sup>。因此，寻找新的肺癌治疗方法，提高肺癌患者生存率已经成为巨大的挑战和研究的重要目标。

近年来，人们在研究通过刺激免疫系统来抵抗癌症的过程中取得了一定的进展，免疫治疗成为治疗肺癌的有效新方法，为肺癌治疗带来新的希望。成功的肺癌免疫治疗应该包括：获得足够的肺癌特异性效应细胞、效应细胞回流至肺癌肿瘤部位和效应细胞对肺癌细胞的杀伤。但是目前肺癌免疫治疗尚不令人满意，仍存在许多的问题和缺陷，科学家们认识到肿瘤免疫治疗的关键在于“特异性”，然而肺癌细胞缺乏特异性抗原，机体免疫系统对肿瘤细胞识别和提呈能力低下，不能引起机体特异性的免疫应答杀伤肿瘤细胞，抑制肺癌的发生发展。因此，能否寻找到引起机体特异性炎症反应的特异性肺癌抗原是肺癌免疫治疗的研究关键所在。

迄今为止，肺癌的病因和发病机制尚未明确，其发生是一个多步骤、多因素参与的过程。目前，吸烟被认为是导致肺癌发生的主要因素，90%的肺癌发生与吸烟相关，但也存在其他因素如，被动吸烟、大气污染、烹调史、和其他的肺部疾病等也被认为与肺癌的发生相关<sup>[4,5]</sup>。近年来，越来越多的研究表明，病毒感染在肺癌发生中起着非常

重要的作用。有研究显示,人乳头瘤病毒(Human Papillomavirus, HPV)感染与肺癌的发生和发展密切相关<sup>[6]</sup>。自1980年Syrjallen<sup>[7]</sup>首次提出HPV感染可能与肺癌密切相关,HPV感染与肺癌的关系已日益引起人们的关注,国内外已经开展了许多HPV感染与肺癌关系的研究。Friederike的大规模研究结果表明,HPV在肺癌中的感染总发生率为24.5%<sup>[8]</sup>,被认为是吸烟之后的第二个重要的致癌因素。但是,HPV在肺癌的发生和发展中的作用机制尚不明确。

国内外大量分子流行病学研究已经证实:人乳头瘤病毒(HPV)的感染与宫颈癌有着十分密切的关系。对宫颈癌组织标本的研究发现,99%以上的宫颈癌有HPV感染。有文献报道,在世界范围内HPV 16、18在宫颈癌中感染率最高,约为70.0%<sup>[9]</sup>。目前,大量有关HPV与宫颈癌关系的研究表明HPV可作为宫颈癌特异性抗原,并成功应用于宫颈癌免疫治疗中。有大规模研究证实,应用HPV疫苗的获益大于风险<sup>[10,11]</sup>。例如,HPV-16 病毒样颗粒预防性疫苗可诱导机体产生细胞免疫应答,刺激机体产生保护性中和抗体,接种该种疫苗的妇女不但可以预防与HPV-16 相关的浸润癌前疾病(保护率100%),还可以预防持续性和暂时的HPV-16 感染(保护率分别为100%和91%)<sup>[12]</sup>。目前,已研究成功的宫颈癌疫苗只是针对HPV 16和18基因型,已经上市的预防性疫苗有由GSK公司开发的HPV疫苗和Merck公司开发的HPV疫苗为四价疫苗。临床试验结果证明上述疫苗均具有良好的耐受性,且没有严重的不良反应,抗体效价比自然感染HPV的患者高50倍<sup>[13, 14]</sup>。HPV治疗性疫苗多将E6和E7蛋白作为靶抗原<sup>[15]</sup>,使机体产生HPV特异性细胞毒性T细胞,HPV治疗性疫苗也已进入IV期临床实验。但是,HPV能否作为肺癌的特异性抗原应用于肺癌的免疫治疗中尚不清楚,因此研究HPV病毒抗原作为肺癌特异性抗原成为目前研究的热点。本实验采用免疫组织化学SP法检测肺癌患者和肺部良性病变患者组织中HPV相关蛋白E6和E7的表达,为HPV感染与肺癌的关系提供更多的实验室依据。

HPV 是一种 DNA 病毒,感染人和动物的皮肤或粘膜可引起增殖性损伤,HPV 感染与泌尿生殖道、食管、头颈部、呼吸道等多个部位的肿瘤发生有关,但其致病机制、机体免疫反应具体尚不清楚。HPV 基因组为双链共价闭合的 DNA 分子,HPV 的编码产物 E6、E7 蛋白主要与病毒的细胞转化功能及致癌性有关,是病毒的主要癌蛋白<sup>[16]</sup>。

HPV E6 蛋白由 151 个氨基酸残基组成,分子量 19000,含有 2 个锌指结构,每个

锌指结构含有 2 个 C-X-X-C 序列, 锌指结构是 E6 发挥功能所必需的。HPV E6 在病毒的生活周期中以及在细胞永生化和细胞转化中起重要作用。有研究表明, HPV E6 癌基因蛋白在肺癌中的表达与 p53 的灭活密切相关<sup>[17]</sup>, 主要通过一种泛素连接酶形成复合物 E6-AP, 使 p53 泛素化分解失活来发挥作用。病毒复制之前, E6 的表达降低了 p53 的水平, 从而阻断 p53 凋亡途径以阻止细胞死亡, 使病毒后续基因发挥作用。还有研究表明, HPV E6 通过作用于 ras 致癌基因从而使细胞发生恶性转化<sup>[18]</sup>。

HPV E7 蛋白是含有 98 个氨基酸的磷酸化核蛋白, 共有 CR1、CR2、CR3 等 3 个功能区。E7 蛋白通过位于 C 末端的锌指状结构形成二聚体。N 末端的 CR1 和 CR2 区对 E7 蛋白的体外转化起重要作用。E7 蛋白是 HPV 主要的致癌蛋白, 高危型 HPV E7 单独就能使人角质细胞(HFK)永生。E7 蛋白通过 CR2 区的 LXCXE 结构与 Rb 部分结构特异性结合, 释放核转录因子 E2F, 使细胞进入 DNA 合成期。E7 蛋白基因的表达导致多种细胞周期负向调控信号失效, 如 pRb 介导的生长停滞, TGF- $\beta$  介导的生长抑制, p16 介导的细胞周期停滞, p21 和 p27 介导的 G/S 转换阻滞等。另外有研究表明, HPV16 E7 可阻止干扰素- $\alpha$  的诱导和干扰素- $\beta$  的启动区<sup>[19]</sup>。

目前, 寻找 HPV 病毒抗原作为特异性抗原日益成为研究热点, 但是只有少部分关于 HPV 感染的肺癌患者的机体的免疫反应的研究。有研究表明<sup>[16]</sup>, HPV16 阳性的表达相关蛋白 E6 (以 14~34 和/或 45~68 表位为主) 的患者, 有外周血 T 淋巴细胞的增多。还有研究表明, 在 HPV16 阳性的肺癌患者中, 表达相关蛋白 E7 的患者, 尤其是 11~20 位表达显著者, 常常有 T 细胞反应性的增多。但是这种 T 细胞反应不能够杀伤体外 HPV16 自然转化的瘤细胞系, 只能通过经预处理的  $\text{nterferon-}\gamma(\text{IFN-}\gamma)$  去激活此反应。这个结果表明, 合并 HPV 感染的肺癌可以引起机体缺陷性特异免疫反应<sup>[20]</sup>。有效肺癌的免疫是以特异性细胞免疫为主。有研究显示, 在肿瘤抗原特异性 T 淋巴细胞应答中,  $\text{CD8}^+$ T 淋巴细胞起核心作用, 近年来, 越来越多的证据表明  $\text{CD4}^+$ T 细胞在肿瘤免疫治疗中起重要作用。因此, 检测  $\text{CD4}^+$ 和  $\text{CD8}^+$ T 淋巴细胞是衡量肿瘤抗原引起特异性免疫应答的一个指标, 间接反映机体免疫功能。本实验在检测肺癌组织中 HPV 相关蛋白 E6、E7 表达的基础上, 采用免疫组织化学 SP 法检测 HPV 阳性表达组与阴性表达组之间  $\text{CD4}^+$ 和  $\text{CD8}^+$ T 淋巴细胞的表达, 研究肺癌组织中 HPV 感染与  $\text{CD4}^+$ T 淋巴细胞和  $\text{CD8}^+$ T 淋巴细胞的相关性, 初步探讨 HPV 感染与炎症反应的相关性。

生存率研究是反映癌症预后的一个重要指标，对肺癌患者进行病例随访并根据收集的生存资料记录表进行生存分析，为预后评价及防治提供依据。有研究表明，在不同类型的肿瘤中，机体的淋巴细胞反应与预后有着密切的关系<sup>[21,22]</sup>。本研究对纳入研究标准的2007年-2010年厦门大学附属中山医院的107例肺癌患者进行病例随访，分析肺癌患者的生存率及对HPV感染肺癌患者生存曲线的比较，探讨HPV感染可引起的免疫反应与肺癌患者生存率之间的关系，初步探讨HPV感染所引起的炎症反应是否能引起保护性免疫反应，对肺癌患者是否有保护性。



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库